

Zur Genfrequenz der Duarte - Variante
der Galaktosämie

von

Elisabeth Notburga Achatz

aus

Paulushofen

1981 № 243



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546212_0034

Aus der Kinderklinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
ehem. Direktor: Professor Dr. A. Windorfer

Zur Genfrequenz der Duarte - Variante der Galaktosämie

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität

Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Elisabeth Notburga Achatz

aus

Paulushofen

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen - Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. W. Kersten
Referent: Prof. Dr. F. C. Sitzmann
Korreferent: Prof. Dr. A. Windorfer

Tag der mündlichen Prüfung: 11.05.1981

1. E I N L E I T U N G

- 1.1. Krankheitsbild und Biochemie der Galaktosämie durch Gal-1-P-Uridyltransferasedefekt
- 1.2. Verschiedene klinische Verlaufsformen
- 1.3. Verschiedene Varianten unter Berücksichtigung der Duarte-Variante
- 1.4. Besonderheiten der Duarte-Variante
- 1.5. Zur Häufigkeit (Galaktosämie - Duarte-Variante)
- 1.6. Nachweismöglichkeiten der klassischen Galaktosämie

2. F R A G E S T E L L U N G

Häufigkeit der Duarte-Variante im Vergleich zur klassischen Galaktosämie in zwei umschriebenen Regionen (Franken und Westungarn)

3. E I G E N E U N T E R S U C H U N G E N

- 3.1. Prinzip des Tests
- 3.2. Arbeitsvorgang und hierbei zu beachtende Besonderheiten
- 3.3. Probandengut

4. E R G E B N I S S E E I G E N E R U N T E R S U C H U N G E N

5. D I S K U S S I O N

- 5.1. Zur Spezifität des Tests; Fehlerquellen
- 5.2. Diskussion der Befunde im Vergleich mit den Ergebnissen in der Literatur
- 5.3. Bedeutung der Befunde und deren Aussagekraft

6. Z U S A M M E N F A S S U N G

LITERATURVERZEICHNIS

ZUR GENFREQUENZ DER DUARTE -
VARIANTE DER GALAKTOSÄMIE

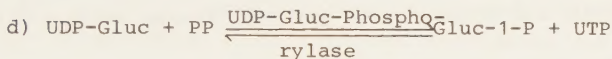
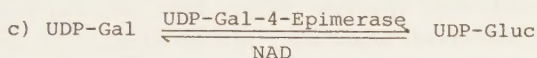
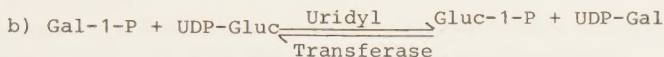
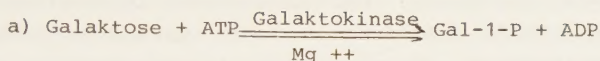
(vergleichende Untersuchungen in zwei umschriebenen
Gebieten)

1. Einleitung

1.1. Krankheitsbild und Biochemie der Galaktosämie
durch Gal-1-P-Uridyltransferasedefekt.

Bei der Galaktosämie handelt es sich um ein autosomal-rezessiv vererbtes Stoffwechselleiden, das auf einen Mangel oder ein vollständiges Fehlen des Enzyms Galaktose-1-Phosphat-Uridyltransferase zurückzuführen ist. Sehr wahrscheinlich liegt ein inaktives Molekül vor, das jedoch immunologisch nachweisbar ist. Diese Erkrankung, die erstmals von REUSS 1908 beschrieben wurde, ist auch unter der Bezeichnung "Transferasedefekt" bekannt. Erst 50 Jahre später vermuteten KOMROWER und Mitarb. (29), die erstmals bei einer dieser Erkrankungen einen erhöhten Gal-1-Phosphatspiegel in den Erythrozyten fanden, daß eine Störung im Bereich der Umwandlung von Gal-1-P zu Glukose-1-P vorliegt. Auf Grund der Untersuchungen von KALCKAR und Mitarb. (24) wurde der Galaktose-1-Phosphat-Uridyltransferasedefekt auch im selben Jahr (1956) bestätigt. Wie von LELOIR (30) festgestellt, laufen im normalen Galaktosestoffwechsel vier

Reaktionen ab:



Bei Fehlen des Enzyms Gal-1-PUT, das die unter b angegebene Reaktion katalysiert, kommt es zum Aufstau von Galaktose-1-Phosphat (Gal-1-P), das dann auch vermehrt in den Erythrozyten nachgewiesen werden kann.

Heterozygote der Galaktosämie, die klinisch gesund sind, weisen etwa die Hälfte der sonst normalen Enzymaktivität im Hämolysat auf und können somit durch die Gal-1-PUT-Untersuchung erfaßt werden.

1.2. Verschiedene klinische Verlaufsformen

Wie auch schon von HSIA (23) beschrieben, gibt es beim klassischen Gal-1-PUT-Defekt sehr unterschiedliche Schweregrade der Krankheit. Drei verschiedene Verlaufsformen wurden beschrieben:

- 1.2.1. Die schwere, akute Form führt unbehandelt innerhalb von wenigen Tagen nach der Geburt zum Tode. Wesentliche Symptome sind Mattigkeit, Appetitlosigkeit, Nahrungsverweigerung, Erbrechen, starker

Gewichtsverlust auf Grund von Durchfällen, Leber- und Milzvergrößerung, rasch zunehmender Ikterus, zerebrale Krämpfe, Hautblutungen durch Gerinnungsstörungen, Galaktosurie, Proteinurie und Aminoazidurie.

1.2.2. Die leichtere, protrahierte Form wird oft erst später diagnostiziert, da sie in der Neugeborenenperiode keine auffallenden Symptome zeigt. Erst im Säuglingsalter treten Gedeihstörungen auf, und zu einem noch späteren Zeitpunkt können sich Leberschäden, geistige Retardierung und Katarakte an den Augenlinsen entwickeln.

1.2.3. Die inapparente, subklinische Verlaufsform macht sich erst im späteren Alter bemerkbar. Subjektiv werden von älteren Kindern und Erwachsenen Abneigung gegen Milch und Milchprodukte angegeben; objektiv liegt eine verminderte Galaktosetoleranz vor. Die Diagnose dieser Form wird oft nur zufällig gestellt.

1.3. Verschiedene Varianten

Es gibt mehrere Varianten der Galaktosämie durch Gal-1-PUT-Defekt, die, wie TEDESCO (45) annimmt, durch Genmutation bedingt sind. Die Varianten weisen entweder die klinischen Symptome der Galaktosämie auf (Indiana-, Chicago- und Rennes-Variante, atypische Galaktosämie) oder sie werden zufällig bei Untersuchungen von Sippen mit Galaktosämie oder gezielten Frequenzanalysen entdeckt (Duarte- und Los Angeles-Variante). Die Negro-Variante kann mit und ohne klinische Symptome auftreten.

1.3.1. Duarte-Variante =====

Die Heterozygoten dieser Variante, die erstmals von BEUTLER und Mitarb. (7) beschrieben wurden, weisen eine Gal-1-PUT-Enzymaktivität von etwa 75 % der Norm

auf; die Homozygoten haben etwa 50 % der normalen Aktivität. Die letzteren sind also nach der Enzymaktivitätsbestimmung von Heterozygoten der klassischen Galaktosämie nicht zu unterscheiden und ebenso klinisch gesund.

Eine Abtrennung der Variante gelingt mittels Gel-Elektrophorese nach MATHAI und BEUTLER (7, 33), die auch wir - mit einigen Änderungen - durchgeführt haben. Bei Genfrequenzuntersuchungen können Homozygoten der Duarte-Variante als Heterozygote der klassischen Galaktosämie in die Berechnung eingehen und somit das Ergebnis verfälschen.

Wenn nun Heterozygote der Galaktosämie bzw. Enzymaktivitätswerte von 50 % gefunden werden, sollten auch die nächsten Verwandten - vor allem die Eltern und Geschwister dieser Personen - untersucht werden, um festzustellen, ob es sich ebenfalls um Heterozygote mit 50 % der Gal-1-PUT-Aktivität handelt oder um Duarte-Heterozygote mit einem Enzymaktivitätswert von 75 %.

1.3.2.Los-Angeles-Variante =====

Diese Variante weist ebenfalls - wie die Duarte-Variante - nicht die klinischen Symptome der Galaktosämie auf. Sie wurde von Ng und Mitarb. (35) bei elektrophoretischen Untersuchungen bezüglich der Duarte-Variante entdeckt. Dabei fand man nach der elektrophoretischen Auftrennung zwar das typische Bild der Duarte-Variante, jedoch war die Gesamtenzymaktivität der Gal-1-PUT normal bis deutlich erhöht. Die Annahme einer neuen Variante scheint berechtigt zu sein, da auch das Isoenzymmuster aus Leukozytenextrakten sich von dem der normalen

Transferasegenotypen unterscheidet. Bei 418 untersuchten Personen der kaukasischen Rasse fand Ng 4,5 % Träger der Los-Angeles-Variante und 13 % Träger der Duarte-Variante. Der letzte Wert stimmt auch in etwa mit der von KALOUD und SITZMANN (25) in Franken und in der Steiermark gefundenen Zahl sowie mit unseren Werten in Franken und Westungarn für die Duarte-Variante überein.

1.3.3. Rennes-Variante

=====

SCHAPIRA und KAPLAN (39) stellten diese Variante bei zwei Geschwistern fest. Sie ist durch ihre langsame Wanderungsgeschwindigkeit in der Elektrophorese zu erkennen. Die in diesem Fall beschriebenen Geschwister wiesen klinisch Symptome einer Galaktosämie auf, obwohl der Gal-1-PUT-Spiegel in geringer Aktivität nachweisbar war. Die langsame Wanderung in der Elektrophorese deutet darauf hin, daß das Molekül des Gal-1-PUT-Enzyms in seiner Struktur verändert ist und dadurch nicht oder kaum wirksam wird. HAMMERSEN und Mitarb. (20) beschreiben allerdings einen Fall dieser Variante ohne klinische Symptome der Galaktosämie. Das Kind wurde allerdings ab der 4. Woche nach der Geburt laktosefrei ernährt, da ein erhöhter Galaktosespiegel im Urin festgestellt wurde. 14 Monate nach der Geburt schied der Proband bei laktosefreier Diät auch keine Galaktose mehr im Urin aus. Nach der Beschreibung der Autoren handelt es sich hier möglicherweise auch um eine doppelte Heterozygotie für die klassische Galaktosämie und die Rennes-Variante.

1.3.4.Indiana-Variante

=====

Von CHACKO und Mitarb. (12) wurde diese Variante 1971 erstmals beschrieben. Bei einem 18 Monate alten kaukasischen Mädchen fand man das klinische Bild einer Galaktosämie. Ein Geschwisterkind war an den Folgen dieser Erkrankung verstorben. Die Gal-1-PUT betrug allerdings 7,2 U/g Hb. Trotzdem schied das Kind nach Milchgenuß große Mengen von Galaktose im Urin aus. Bei einer Galaktosebelastung kam es zu einem erheblichen Anstieg von Galaktose und Gal-1-P im Blut, während die Glukose abfiel. Die Enzymaktivität der Gal-1-PUT war allerdings sehr instabil und fiel innerhalb von 72 Stunden bei 4°C so weit ab, daß keine wirksame Enzymaktivität mehr zur Verfügung stand und somit das Bild einer Galaktosämie vorlag. Die Gal-1-PUT-Aktivität in der Blutprobe des Vaters blieb ebenfalls konstant, während die der Mutter innerhalb von 72 Stunden Lagerung bei 4°C von 17,3 U/g Hb auf 9,8 U/g Hb abfiel. Bei der Elektrophorese war eine deutlich verminderte Wanderungsgeschwindigkeit der Enzymbande von Mutter und Großmutter zu erkennen wie bei der Rennes-Variante. Der Enzymwert des Vaters lag im Heterozygotenbereich. Nach diesen Untersuchungen scheint bei dem Kind eine doppelte Heterozygotie für das Galaktosämie-Gen und diese Variante vorzuliegen.

1.3.5.Chicago-Variante

=====

1977 beschrieben CHACKO und Mitarb. (13) diese Variante bei einer Familie. Die Symptome der Galaktosämie zeigten sich bei einem 8 Wochen alten Säugling, der auf Grund dessen laktosefrei ernährt wurde. Im Alter von

2 Jahren wurde bei ihm eine Galaktosebelastung durchgeführt und anschließend eine Woche lang normale Nahrung zugeführt. Dabei kam es zu einem starken Anstieg von Galaktose und Galaktose-1-P im Blut. Nach diesen Befunden wurde das Kind weiterhin laktosefrei ernährt. Die Enzymaktivität der Gal-1-PUT des Kindes betrug 25 % der Norm, während die Mutter Werte im Heterozygotenbereich der Galaktosämie aufwies. Vater und Großvater hatten Werte im oberen Heterozygotenbereich. Nach Erhitzen der Hämolysate auf 50°C für 20 Min. wurde die Transferaseaktivität wiederum gemessen. Die Gal-1-PUT-Aktivität von Mutter, Kind und Großvater väterlicherseits blieb konstant, während die Enzymaktivität von Vater und Großmutter väterlicherseits um etwa 50 % abfiel. Längeres Erhitzen zeigte keine weitere Änderung der Werte mehr. Bei der Stärke-Gel-Elektrophorese mit Hämolysaten der Familienmitglieder fand man Enzymbande mit der Wanderungsgeschwindigkeit zwischen Enzymbanden von normalen Probanden und Duarte-Varianten-Trägern. Dieses neue Allel wird als GALT^{C1} (fast moving Chicago-Variant) bezeichnet. Das zweite neue Allel, das durch Hitzeinstabilität gekennzeichnet ist, wird als GALT^{C2} (heat-labile Chicago-Variant) bezeichnet. Auf Grund dieser Untersuchungen vermuten die Autoren eine doppelte Heterozygotie für die klassische Galaktosämie und die Chicago-Variante (GALT^{C1} / GALT^G).

1.3.6. Atypische Galaktosämie

=====

MATZ und Mitarb. (34) bezeichnen den Fall einer Erkrankung eines Patienten mit klinisch manifester Galaktosämie bei einer um 70 % erniedrigten Aktivität der Uridyltransferase als atypische Galaktosämie. Diese unterscheidet sich von der beschriebenen Indiana-Variante,

die eine instabile Uridyltransferaseaktivität zeigte, durch die nach 72 Stunden noch unverändert nachgewiesene Enzymaktivität. Die Erkrankung dieses Patienten macht deutlich, daß allein bei einer nicht typisch stark erniedrigten Enzymaktivität die klinische Diagnose einer Galaktosämie unter keinen Umständen verworfen werden darf. Nur eine konsequente galaktosefreie Ernährung führte in diesem Fall zur entscheidenden Besserung des klinischen Bildes. Bei der Familienuntersuchung ergab sich ein für den autosomal-rezessiven Erbgang typisches Bild. Um diesen Fall eventuell unter schon beschriebene Varianten bzw. deren doppelte Heterozygotie einordnen zu können, hätten weitere Untersuchungen mit Familienangehörigen - vor allem eine Elektrophorese - durchgeführt werden müssen.

1.3.7. Negro-Variante =====

Die von BAKER und Mitarb. (2) sowie von SEGAL und Mitarb. (41) entdeckte Variante wurde erstmals bei Negern beschrieben. Die Probanden weisen in den Erythrozyten keine Aktivität der Gal-1-PUT auf, können jedoch in der Leber Galaktose ausreichend in Glukose umbauen. Bei Galaktose-C¹⁴-Versuchen konnte dies nachgewiesen werden. Wie SEGAL feststellte, können diese Probanden im Säuglingsalter Symptome einer Galaktosämie aufweisen, übertragen aber später Milch gut und entwickeln sich normal. SEGAL fand diese Variante auch bei der weißen Rasse.

1.4. Besonderheiten der Duarte-Variante

Wie anfangs schon berichtet, sind sowohl die heterozygoten Merkmalsträger der Duarte-Variante mit einer

Enzymaktivität der Gal-1-PUT von etwa 75 % als auch die Homozygoten diese Variante mit einer Aktivität der Gal-1-PUT von etwa 50 % klinisch symptomlos. Auch doppelte Heterozygotie für die Duarte-Variante und die klassische Galaktosämie kommt vor, wie bereits beschrieben von HASCHEMIAN und MENNE 1972 (22). Hier konnte die Verdachtsdiagnose einer Galaktosämie bei einer Patientin durch den Nachweis des Enzymdefektes nun endgültig bestätigt werden. Der Vater der Patientin ist heterozygoter Merkmalsträger der Galaktosämie und hat eine um etwa 50 % reduzierte Transferaseaktivität. Der gleiche Befund wurde bei einem älteren Bruder des erkrankten Kindes sowie bei der Schwester des Vaters festgestellt. Zwei Geschwister und die Mutter des Kindes haben etwa 25 % der normalen Transferaseaktivität. Da die Mutter nach dem bei der Galaktosämie vorliegenden Erbmodus heterozygote Merkmalsträgerin für die Galaktosämie sein muß, können die 25 % Transferaseaktivität dem allelen Gen zugeordnete werden. Dieser partielle Defekt der Gal-1-P-Uridyltransferase stimmt mit der Duarte-Variante überein. Das gleichzeitige Vorkommen von Duarte-Variante und Heterozygotie für die Galaktosämie konnte bei zwei Geschwistern der Mutter ebenfalls nachgewiesen werden. Eine weitere Schwester der Mutter sowie zwei Kinder ihres Bruders hatten eine Transferaseaktivität von etwa 75 % und sind demnach heterozygot für die Duarte-Variante. Ähnliche Ergebnisse fanden DAVID 1971 (15) und PHAM-HUU-TRUNG und Mitarb. (37). Ebenfalls über doppelte Heterozygotie berichten LEVY und Mitarb. (31) an Hand von Versuchen mit zwei Familien. Dabei zeigte

sich keinerlei Abnormalität bei sämtlichen Trägern doppelter Heterozygotie für Duarte-Variante und Galaktosämie. Auch bei Untersuchungen von BEUTLER und Mitarb. (8), GITZELMANN und Mitarb. (17), PHAM-HUU-TRUNG und Mitarb. (37) sowie SITZMANN und KALOUD (44) wurden bei Patienten mit doppelter Heterozygotie keine klinischen Zeichen einer Erkrankung gefunden. Auch Patienten, die homozygot waren in Bezug zur Duarte-Variante mit Transferaseaktivitäten von ungefähr der Hälfte des Normalwertes, waren immer klinisch gesund. Allerdings berichten KELLY und Mitarb. (26) von einem Patienten, der homozygot war für die Duarte-Variante und die klinischen Zeichen einer Gelbsucht und einer Lebervergrößerung aufwies. WEITKAMP und Mitarb. (48, 49) fanden jedoch, daß derselbe Patient und eine Schwester den ZZ-Genotyp des Alpha 1-Antitrypsin haben. Es wird auch über weitere Patienten berichtet mit dem ZZ-Genotyp, die eine Lebererkrankung haben. Wahrscheinlich ist dieser Genotyp die Erklärung für die klinischen Erkrankungszeichen der Patienten. Zu erwähnen bleibt noch eine von APLEGARTH und Mitarb. (1) beschriebene Studie einer Familie, die eine Kombination seltener genetischer Allele der Gal-1-PUT hat. Der Vater hat eine Kombination der Los-Angeles-Variante und der klassischen Galaktosämie, die Mutter eine Kombination der Duarte-Variante und der klassischen Galaktosämie. Beide waren klinisch gesund. Ihre 5 Kinder zeigen verschiedene Kombinationen dieser 3 Allele. Vier sind klinisch gesund, eines hat die klassische Galaktosämie. Ein atypisches Zeichen ist jedoch, daß es 8 Monate überlebte trotz normaler Ernährung und von normaler Intelligenz ist. Es kam auch zur Ausbildung von fortschreitenden Katarakten trotz laktosefreier Diät ab dem 8. Lebensmonat.

1.5. Zur Häufigkeit (Galaktosämie --- Duarte-Variante)

Frequenz-Analysen für die Galaktosämie durch Gal-1-PUT-Defekt
(ohne Berücksichtigung der Duarte-Variante)

a) Homozygote aus gefundenen Heterozygoten berechnet

Autor (Gebiet)	N	Heterozygote	Heterozygoten- frequenz	Gen-Frequenz	Homozygoten- frequenz	Zeitpunkt der Untersuchungen
HANSEN (Michigan)	268	6	1 : 45 (0,022)	1 : 90 (0,011)	1 : 8 100	1964
BRANDT (Kopenhagen)	542	11	1 : 50 (0,02)	1 : 100 (0,01)	1 : 10 000	1967
BEUTLER (Californien)	2 019	31	1 : 72 (0,013)	1 : 144 (0,006)	1 : 20 736	1965

Frequenz-Analysen für die Galaktosämie durch Gal-1-PUT-Defekt
(unter Berücksichtigung der Duarte-Variante)

b) Homozygote aus gefundenen Heterozygoten berechnet

Autor (Gebiet)	N	Heterozygote	Heterozygoten- frequenz	Gen-Frequenz	Homozygoten- frequenz	Zeitpunkt der Untersuchungen
KALoud u. SITZMANN (Steiermark)	931	17	1 : 55 (0,0181)	1 : 110 (0,0092)	1 : 12 100	1972/73
(Franken)	863	10	1 : 85 (0,0117)	1 : 170 (0,0059)	1 : 28 900	1972/73
HANSEN (Michigan)	268	4	1 : 67 (0,015)	1 : 134 (0,0075)	1 : 17 000	1964
BRANDT (Kopenhagen)	542	8	1 : 68 (0,0147)	1 : 136 (0,0074)	1 : 19 000	1967
BEUTLER (Californien)	2 019	24	1 : 80 (0,0125)	1 : 160 (0,0064)	1 : 25 000	1965
SCHIEBENREITER u. THALHAMMER (Österreich)	377	7	1 : 53 (0,0189)	1 : 106 (0,0094)	1 : 11 238	1975

Frequenz-Analysen für die Galaktosämie durch Gal-1-PUT-Defekt
(ohne Berücksichtigung der Duarte-Variante)

c) Heterozygote aus gefundenen Homozygoten berechnet

Autor (Gebiet)	N	Homozygote	Heterozygoten- frequenz	Gen-Frequenz	Homozygoten- frequenz	Zeitpunkt d. Untersuchungen
SHIH et al. (Massachus.)	374 341	2	1 : 216,4 (0,0046)	1 : 432,9 (0,00231)	1 : 187 171	1971
SCHEIBENREITER u. THALHAMMER (Österreich)	405 043	15	1 : 82 (0,0122)	1 : 164 (0,0061)	1 : 27 000	1972
ELLIS (Sheffield)			1 : 250 (0,004)	1 : 500 (0,002)	1 : 250 000	1972
SCHWARZ (Manchester)			1 : 134 (0,0075)	1 : 268 (0,0037)	1 : 70 000	1961
THALHAMMER (Ost-Österreich) (West-Österr.)			1 : 104 (0,0096) 1 : 58 (0,0172)	1 : 208 (0,0048) 1 : 116 (0,0086)	1 : 43 000 1 : 13 600	1972 1972
SCHEIBENREITER u. THALHAMMER (Ost-Österr.) (West-Österr.)	247 087 179 054	4 11	1 : 124,26 (0,0080) 1 : 63,79 (0,015)	1 : 248,53 (0,0040) 1 : 127,58 (0,0078)	1 : 61 771 1 : 16 277	1973 1973

Frequenz-Analysen für die Duarte-Variante der Galaktosämie
(Homozygote aus gefundenen Heterozygoten errechnet)

Autor (Gebiet)	N	Heterozygote	Heterozygoten- frequenz	Gen-Frequenz	Homozygoten- frequenz	Zeitpunkt der Untersuchungen
BEUTLER (8) (Californien)	27	3	1 : 9 (0,11)	1 : 18 (0,055)	1 : 324	1966
KALoud u. SITZMANN (25) (Steiermark)	931	106	1 : 8,78 (0,113)	1 : 17,57 (0,056)	1 : 308,7	1972/73
(Franken)	863	122	1 : 7,46 (0,134)	1 : 14,9 (0,067)	1 : 222,0	1972/73
BEUTLER (4) (Californien)	4 074	261	1 : 15,62 (0,064)	1 : 31,25 (0,032)	1 : 976,56	1973
SCHEIBENREITER et al. (40) (Österreich)	377	28	1 : 13,46 (0,074)	1 : 26,92 (0,037)	1 : 725,14	1975
THOMAKOS (46) (Griechenland)	1 570	159	1 : 9,9 (0,101)	1 : 19,7 (0,050)	1 : 390	1977

1.6. Nachweismöglichkeiten der klassischen Galaktosämie

Die klassische Galaktosämie ist eine aus der Gruppe der angeborenen Stoffwechselkrankheiten, die effektiv behandelt werden kann durch frühes Einsetzen einer laktosefreien Diät. Einige Methoden zur Diagnose in den ersten Lebenstagen dieser Erkrankung stehen zur Verfügung. Die Techniken können in zwei Gruppen geteilt werden. Zuerst gibt es jene, welche einen erhöhten Galaktosespiegel im Blut oder im Urin nachweisen. Eine Überprüfung des Urins kann unter Benutzung von Galaktoseoxydasereagens ausgeführt werden. Mehr verbreitet ist jedoch der Bakterienhemmtest von GUTHRIE oder der PAIGEN-Test (19, 18, 16). Diese Technik verwendet eine Mutante von *E. coli*, das durch Galaktose oder Galaktose-1-P gehemmt wird.

Der WEIDEMANN-Test (47) bedient sich der Fluoreszenz von NADH, die bei Vorhandensein von Galaktose nach Zugabe von Dehydrogenase und NAD entsteht.



Teste zum Nachweis der Galaktosämie, die von erhöhten Galaktosespiegeln abhängig sind, haben den Vorteil, daß sie nicht nur die klassische Galaktosämie aufdecken, sondern auch andere klinisch wichtige, wenn auch sehr seltene Störungen des Galaktosestoffwechsels, den Galaktokinasedefekt und den UDP-Gal-4-Epimerasedefekt. Ein Nachteil jedoch ist, daß nicht der Enzymmangel dabei festgestellt wird, sondern vielmehr der erhöhte Spiegel von Galaktose oder Galaktose-1-P. Aus diesem Grunde hängt die Identifikation der Patienten von einer entsprechenden

Galaktose- bzw. Laktosezufuhr ab. Nabelschnurblut kann deshalb für den Test nicht verwendet werden.

Eine zweite Art der Überprüfung mißt die Aktivität des Enzyms, das bei der Galaktosämie fehlt, nämlich Gal-1-P-Uridyltransferase. Der am häufigsten verwendete Test nach BEUTLER und BALUDA (5, 3) benutzt das Auftreten von Fluoreszenz, wenn NADP zu NADPH reduziert wird. Wenn nun Transferaseaktivität im Blut vorhanden ist, wird Glukose-1-P aus UDPG und Galaktose-1-P gebildet. Die Phosphoglucumutase aus den Erythrozyten wandelt das Glukose-1-P zum Glukose-6-P, welches wiederum durch Glukose-6-Phosphatdehydrogenase zum 6-Phosphogluconat oxidiert wird. Die letzte Reaktion und die folgende 6-Phosphogluconat-Dehydrogenase-Reaktion läuft auf die Umwandlung von NADP hinaus, das nicht fluoresziert zu seinem stark fluoreszierenden reduzierten Derivat NADPH.



Da die beteiligten Enzyme sehr stabil sind, sogar, wenn auf Filterpapier getrocknetes Blut verwendet wird, ist es möglich, dieselben Proben, die für den Phenylketonurietest gewonnen werden, auch für diesen Test zu benutzen. Es wurden viele Reihenversuche mit dieser Technik ausgeführt; das Ergebnis ist sehr zufriedenstellend (9, 28, 42, 32). Da bei diesem Test die Aktivität des Enzyms Gal-1-PUT gemessen wird, er also von einem erhöhten Galaktosespiegel unabhängig ist, kann auch Nabelschnurblut verwendet werden.

2. Fragestellung

Häufigkeit der Duarte-Variante im Vergleich zur klassischen Galaktosämie in zwei umschriebenen Regionen

(als vergleichende Untersuchung zwischen Franken und Westungarn)

Frequenzanalysen über das Vorkommen der Duarte-Variante in verschiedenen Gebieten zeigten erhebliche Schwankungen (8, 25, 4, 40, 46). Ebenso unterschiedliche Ergebnisse liegen über das Auftreten des Gal-1-PUT-Defektes vor (7, 10, 21, 27). Wie SITZMANN und KALOUD (43) vermuten, liegen dort die Ergebnisse höher, wo Konsanguinität gehäuft vorkommt und die Galaktosämie bzw. die Duarte-Variante in den Sippen auftritt. Die Heterozygotenfrequenz für die Duarte-Variante beträgt nach Angaben von BEUTLER (8), KALOUD und SITZMANN (25), THOMAKOS (46) und eigenen Erfahrungen zwischen 10 % und 14,5 %. Als vergleichende Untersuchung führten wir eine Gel-elektrophorese mit Blut von 453 westungarischen und 926 fränkischen Probanden durch. Im Vergleich zur Genfrequenz des Gal-1-PUT-Defektes in Franken mit 1 : 170 (25) und Westungarn mit 1 : 185 (43) fanden wir bei unseren Untersuchungen eine Genfrequenz für die Duarte-Variante in Franken von 1 : 16 und in Westungarn von 1 : 13,7.

3. Eigene Untersuchungen

3.1. Prinzip des Tests

Das Enzym Galaktose-1-Phosphat-Uridyltransferase (Ut) katalysiert die Umwandlung von Galaktose-1-Phosphat zu Glukose-1-Phosphat. Das vollständige Fehlen des Enzyms oder eine höhergradige Verminderung der Aktivität führt zum Krankheitsbild der Galaktosämie. Ein genetisch gesteuerter Polymorphismus des Enzyms wurde 1966 erstmals beschrieben (33), wobei die neue Variante, Gt Duarte (Gt^D) durch eine höhere elektrophoretische Wanderungsgeschwindigkeit und eine niedrigere Enzymaktivität gekennzeichnet ist. Elektrophoretisch lassen sich drei Typen Ut 1-1, Ut 2-1 und Ut 2-2 darstellen. Bei der von uns durchgeführten Untersuchung wurde zur Elektrophorese Agarosegel verwendet.

3.2. Arbeitsvorgang

Die Blutproben werden zu Hämolysaten verarbeitet. Dafür werden die Erythrozyten aus ACD-stabilisiertem Blut dreimal in 0,9 % NaCl-Lösung gewaschen und anschließend lysiert durch dreimaliges Tiefrieren mittels Trockeneis und Wiederauftauen. Die horizontale Agarosegelelektrophorese wird in einer DESAGA-DE-Doppelkammer bei einer konstanten Kühltemperatur von $+4^{\circ}\text{C}$ ausgeführt. Die Laufzeit beträgt 90 Minuten bei einer Stromstärke von 60 mA und einer Spannung von 400 V.

Auf Glasplatten der Größe 30 x 20 x 0,2 cm mit geschliffenem Rand wird ein 1 %iges Agarosegel (Agarose der Fa. Biomol) mit 2 g Agarose, 10 ml Trispuffer und 190 ml Aqua dest. in einer Schichtdicke von ca. 2 mm aufgegossen. Die Gelplatten bleiben zum Trocknen 2 Stunden bei Raumtemperatur liegen. Der Auftrag von 10 µl HämolySAT erfolgt mittels Mikroliterpipetten in 7 mm breite Schlitzte, die mit einem präparierten Deckgläschen in der unteren Hälfte der beschichteten Glasplatte eingestanzte werden.

Die Elektrophoresekammer wird bis ca. zur Hälfte mit dem sog. Brücken- oder Trispuffer gefüllt.

Herstellung des Trispuffers, pH 8,0:

0,2 M Tris	= 24,2 g)	
0,13 M HisCl	= 27,2 g)	werden mit 1 Ltr. Aqua dest. gelöst.
0,004 M EDTA	= 3,0 g)	

Die in der Elektrophoresekammer befindlichen Gelplatten werden durch aufgelegte Filterpapierstreifen mit dem Puffer in Verbindung gebracht. Nach der 90-minütigen Laufzeit werden die Platten wieder aus der Kammer genommen und in einer Höhe von ca. 1 cm - 10 cm oberhalb der gestanzten Schlitzte gefärbt.

Färbung: 0,5 % Agarosegel in 0,1 M Glycin-NAOH-Puffer, pH 8,7. Für 20 ml Entwicklerlösung (10 ml zum Kochen des Agarosegels, 10 ml zum Lösen der Substanzen).

Zum Überschichten des Gels werden benötigt:

1 ml 2 %ige $MgCl_2$ -Lösung, 10 mg NADP, 20 mg Gal-1-Phosphat, 14 mg UDP-Glukose, 10 mg MTT,

1 ml (1 mg/10 ml aqua dest.) Glukose-1,6-diphosphat-Lösung, 2 ml (1 mg/10 ml aqua dest.) PMS-Lösung, 20 μ l Phosphogluco-Mutase (2 mg/ml), 40 μ l Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase (5 mg/ml). Nach Überschichtung der Gelplatte mit dem mit der etwas abgekühlten Färbelösung gemischten Agarosegel stellen sich nach 4-stündiger Inkubation bei 37°C die Enzymbande violettblau auf hellem Grund dar.

Zu beachten ist, daß bei der Färbung die Mengenangaben genau eingehalten werden (vor allem von MTT und PMS), da sonst leicht eine Über- oder Unterfärbung der Fall ist. Auch hat sich bei unseren Versuchen herausgestellt, daß eine früher beschriebene Inkubationszeit von 45 Minuten keineswegs ausreicht.

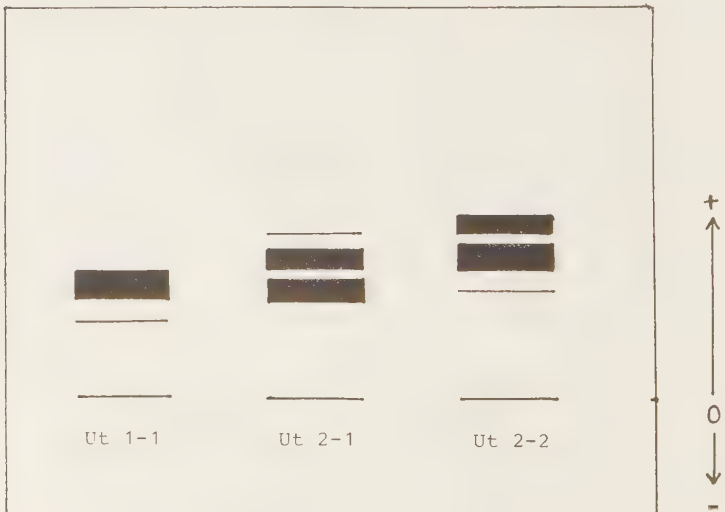
3.3. Probandengut

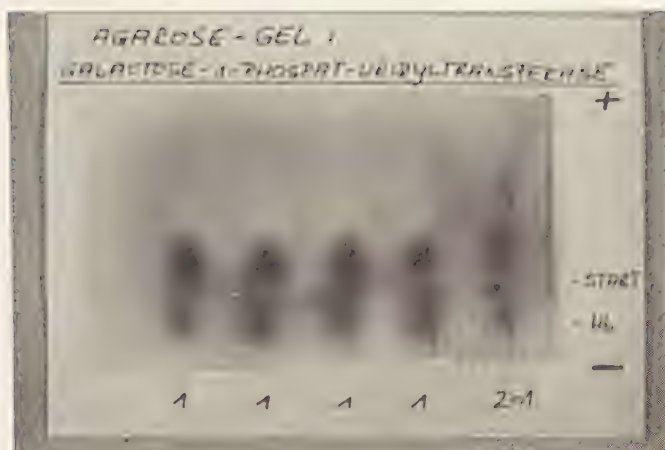
Im Rahmen unserer Untersuchungen zur Darstellung der heterozygoten und homozygoten Merkmalsträger der Duarte-Variante wurden 926 Kinder (vom Säuglingsalter bis zum Alter von 15 Jahren) aus dem Einzugsgebiet der Kinderklinik Erlangen und 453 Probanden aus dem westungarischen Raum mittels Gelelektrophorese getestet.

4. Ergebnisse eigener Untersuchungen

Bei der Gelelektrophorese, wie oben beschrieben, erscheinen 3 Typen von Enzymbanden: Ut 1-1, Ut 2-1 und Ut 2-2, wobei sich der Ut 1-1-Typ als intensive Bande mit einer schwachen, kathodenwärts sichtbaren Bande darstellt. Der heterozygote Ut 2-1-Typ zeigt sich als eine Doppelbande, deren einer Teil in Höhe Ut 1-1 liegt; die zweite, etwa gleich starke Bande ist ca. 2-3 mm anodenwärts sichtbar; eine dritte, sehr viel schwächere Bande noch weiter anodisch. Der homozygote Ut 2-2-Typ stellt sich ebenfalls als Doppelbande dar, wobei in Höhe von Ut 1-1 nur eine äußerst schwache Bande auftritt, die Doppelbande erst weiter anodenwärts.

Schematische Darstellung der verschiedenen Wanderungsgeschwindigkeiten:





Bei eigenen Untersuchungen wurde Blut von 926 Probanden getestet. Es waren Kinder, die aus unterschiedlichen Gründen in der Ambulanz der Kinderklinik Erlangen erschienen.

Von den 926 getesteten Kindern hatten 810 normale Ergebnisse, d.h. Ut 1-1 Enzymbande; 115, das sind 12,41 % waren heterozygote Merkmalsträger der Duarte-Variante mit dem Bandenmuster Ut 2-1 und 1 Unterucher, d.h. 0,10 % war homozygot und zeigte den Typ Ut 2-2.

Die Transferaseaktivität wurde mit dem UDP-Gluc-Konsumptionstest nach der modifizierten Methode von BRETTHAUER (11), BEUTLER und Mitarb. (6) bestimmt und in U/g Hb angegeben. Die Normalwerte für die Aktivität der Gal-1-PUT liegen nach KALOUD und SITZMANN (25) sowienach unseren Messungen zwischen 14 - 21 U/g Hb. Die Transferaseaktivität der Heterozygoten der Duarte-Variante betrug bei uns im Durchschnitt 11,4 U/g Hb; der einzige gefundene Duarte-Homozygote besaß eine Transferaseaktivität von 7,3 U/g Hb.

Leider konnten weitere Untersuchungen mit Familienangehörigen des Homozygoten für die Duarte-Variante nicht durchgeführt werden.

Als Vergleichsuntersuchung wurde eine Elektrophorese mit Blut von westungarischen Probanden durchgeführt. Dabei konnten bei 453 getesteten Personen 66, d.h. 14,57 % heterozygote Merkmalsträger der Duarte-Variante eliminiert werden mit einer Transferaseaktivität von durchschnittlich 11,7 U/g Hb. Homozygote wurden hierbei nicht gefunden.

Gebiet	N	Heterozygote	Heterozygoten- frequenz	Gen-Frequenz	Homozygoten- frequenz errechnet
Franken	926	115 (12,42 %)	1 : 8,05 (0,124)	1 : 16,1 (0,062)	1 : 259,35
West- Ungarn	453	66 (14,57 %)	1 : 6,86 (0,145)	1 : 13,72 (0,0728)	1 : 188,23

Tatsächlich gefundene Homozygote für die Duarte-Variante
in Franken: 1 : 926

Berechnung der Genfrequenz nach
der HARDY-WEINBERG-Formel:

$$Q = \frac{2 \text{ aa} + \text{Aa}}{2 (\text{AA} + \text{Aa} + \text{aa})}$$

$$P = \frac{2 \text{ AA} + \text{Aa} + \text{aa}}{2 (\text{AA} + \text{Aa} + \text{aa})}$$

P = Genfrequenz für Homozygot-Gesunde

Q = Genfrequenz für Homozygot-Kranke

aa = Homozygot-Kranke

Aa = Heterozygote

AA = Homozygot-Gesunde

Die Homozygotenfrequenz kann zusätzlich berechnet werden
nach der Formel:

$$(2 \text{ pq})^2 \times 4$$

5. Diskussion

5.1. Zur Spezifität des Tests: Fehlerquellen

Die von uns durchgeführte Gelelektrophorese nach der oben beschriebenen Technik läßt eine gute Unterscheidung der Enzymbanden Ut 1-1, Ut 2-1 und Ut 2-2 in der Wanderungsgeschwindigkeit zu. Die Blutproben wurden auf einer Gelplatte in unterschiedlichen Abständen öfter (ca. 3 x) aufgetragen, um eine größere Sicherheit der Ergebnisse zu erhalten. Dabei mußten wir feststellen, daß ein und dieselbe Probe am Rande und in der Mitte aufgetragen wiederholt eine unterschiedliche Wanderungsgeschwindigkeit zeigte, d.h. die Wanderungsgeschwindigkeit war am Rande geringer, und die Enzymbanden waren nicht genau zu unterscheiden.

Dieser Fall ist bei den fränkischen Proben 31mal und bei den westungarischen Proben 19mal aufgetreten. Den Fehler führten wir auf eine unterschiedliche Schichtdicke des Gels zurück. Er ist vermeidbar durch mehrmaliges Auftragen einer Probe an verschiedenen Stellen der Gelplatte oder durch ein Aussparen der Randbezirke, wie schon berichtet, fanden wir bei unseren fränkischen Probanden einen mit dem Enzymbandenmuster 2-2. Diese Probe wurde tiefgefroren und wiederholt getestet (bis 6 Wochen nach Herstellung des Hämolysats). Dabei stellte sich heraus, daß nach ca. 4 Wochen keine sichere Aussage über die Wanderungsgeschwindigkeit mehr möglich war, da sich die Enzymbanden nur noch äußerst schwach

darstellten. Deshalb schlagen wir vor, die Hämolyseate möglichst frisch zu verwenden, aber keinesfalls länger als 2 Wochen tiefgefroren aufzubewahren bis zur Auftrennung.

Zuletzt sei noch darauf hingewiesen, daß bei der Färbung der Gelplatten die genau angegebenen Mengen der Substanzen zu verwenden sind, da sonst keine optimale Färbung resultiert. Auch eine früher angegebene Inkubationszeit von 45 Minuten war bei unseren Versuchen weitaus zu gering, da die Färbung erst nach 3 bis 4 Stunden maximal entwickelt war.

5.2. Diskussion der Befunde im Vergleich mit den Ergebnissen in der Literatur

Die Duarte-Variante kommt häufiger als bislang angenommen vor. Nach eigenen Untersuchungen, wie auch von anderen Autoren (8, 25, 46) beschrieben, sind 10 - 15 % der Bevölkerung heterozygot für diesen Polymorphismus,

SCHEIBENREITER (40) stellte eine Heterozygotenfrequenz von 7,7 % fest. Diese Zahlenangaben entsprechen etwa nur der Hälfte der von uns gefundenen Werte.

BEUTLER und Mitarb. (8) fanden eine Genfrequenz für die Duarte-Variante von 0,055; KALOUD und SITZMANN (25) stellten bei ihrer Arbeit wiederum eine Genfrequenz für die Duarte-Variante von 0,056 in der Steiermark und von 0,067 in Franken fest. Auf Grund seiner Ergebnisse nimmt BEUTLER an, daß etwa 10 - 12,5 % der Bevölkerung heterozygote Merkmals-träger der Duarte-Variante sind, was mit unserem Ergebnis (12,42 %) übereinstimmen würde.

Bei den Untersuchungen mit westungarischen Probanden fanden wir allerdings eine Genfrequenz von 0,073 für die Duarte-Variante. Dies entspricht einer Heterozygotenzahl von 14,57 %.

Bei einer späteren Untersuchung, wobei eine große Zahl (4 074) von Personen mittels Gelelektrophorese getestet wurden, fand BEUTLER (4) eine Genfrequenz für die Duarte-Variante von 0,032, was einer Heterozygotenzahl von 6,2 % entsprechen würde.

Die Genfrequenz nach SCHEIBENREITER und Mitarb. (26) für diese Variante durch Bestimmung der Transferaseaktivität beträgt 0,038.

THOMAKOS und Mitarb. (46) fanden bei ihrer Untersuchung griechischer Bevölkerungsgruppen eine durchschnittliche Heterozygotenfrequenz von 10,1 %, die allerdings in den verschiedenen Gebieten von 3,7 - 12,8 % variierte. Dies entspricht einer durchschnittlichen Genfrequenz für die Duarte-Variante von 0,050.

SITZMANN und KALOUD (43) führen derart unterschiedliche Werte, wie sie auch bei Frequenzanalysen des Gal-1-PUT-Defekts vorkommen, auf Konsanguinität zurück. Die Versuche von THOMAKOS und Mitarb. (46) lassen diese Vermutung nur bekräftigen. Die Werte der Heterozygotenfrequenz bei diesen Untersuchungen griechischer Bevölkerungsgruppen lagen bei den einzelnen Gruppen bei 3,7 - 12,8 %.

Vergleich eigener Ergebnisse mit denen anderer Autoren
Duarte - Homozygote aus gefundenen Heterozygoten der Duarte-Variante errechnet

Autor (Gebiet)	N	Heterozygote	Heterozygoten- frequenz	Gen-Frequenz	Homozygoten- frequenz	Zeitpunkt der Untersuchgn.
BEUTLER (8) (Californien)	27	3	1 : 9 (0,11)	1 : 18 (0,055)	1 : 324	1966
KALOUD u. SITZMANN (25) (Steiermark)	931	106	1 : 8,78 (0,113)	1 : 17,57 (0,056)	1 : 308,7	1972/73
(Franken)	863	122	1 : 7,46 (0,134)	1 : 14,9 (0,067)	1 : 222,0	1972/73
BEUTLER (4) (Californien)	4074	261	1 : 15,62 (0,064)	1 : 31,25 (0,032)	1 : 976,56	1973
SCHIBENREITER u. Mitarb. (40) (Österreich)	377	28	1 : 13,46 (0,074)	1 : 26,92 (0,037)	1 : 725,14	1975
THOMAKOS (46) (Griechenland)	1570	159	1 : 9,9 (0,101)	1 : 19,7 (0,050)	1 : 390	1977
Eigene Untersuchgn. (Franken)	926	115	1 : 8,05 (0,124)	1 : 16,1 (0,062)	1 : 259,35	1977/78
(West-Ungarn)	453	66	1 : 6,86 (0,145)	1 : 13,72 (0,0728)	1 : 188,23	1977/78

Bedeutung der Befunde und deren Aussagekraft

- 5.3. Da die Homozygoten der Duarte-Variante die Hälfte der normalen Enzymaktivität der Gal-1-PUT in den Erythrozyten aufweisen, ebenso wie die Heterozygoten der klassischen Galaktosämie, kann man mit Hilfe der quantitativen Enzymaktivitätsbestimmung diese beiden nicht unterscheiden. Außerdem sind nicht nur die heterozygoten, sondern auch die homozygoten Träger der Duarte-Variante klinisch gesund, ebenso wie die Heterozygoten der klassischen Galaktosämie. Demnach liegen die bisher gefundenen Werte für die Heterozygoten- bzw. Genfrequenz der Galaktosämie zu hoch, wenn die Duarte-Variante nicht berücksichtigt wurde.

KELLY und Mitarb. (26) berichten über einen Duarte-homozygoten Säugling mit vorübergehender klinischer Symptomatik. Sie vermuten dabei eine verzögerte Reifung der Uridyltransferase.

Auch doppelt Heterozygote für die Galaktosämie und die Duarte-Variante sind beschrieben worden (22, 37, 31, 8, 17, 44, 14, 36, 38). Diese Probanden sind ebenfalls klinisch gesund. Beim Zusammentreffen eines klinisch gesunden doppelt Heterozygoten der Galaktosämie und der Duarte-Variante mit einem klinisch gesunden Heterozygoten der klassischen Galaktosämie kann wiederum eine klassische Galaktosämie resultieren (38). Besonders wichtig ist deshalb eine genetische Beratung homozygoter als auch heterozygoter Merkmalsträger wegen des autosomal-rezessiven Erbganges.

Bei rechtzeitiger Diagnosestellung eines mit Galaktosämie behafteten Neugeborenen ist durch unkomplizierte Therapie mit laktosefreier Kost eine absolut gute Prognose möglich. Eine Interruptio

ist in diesem Falle also keineswegs indiziert. Sowohl Homozygote und Heterozygote der Duarte-Variante als auch doppelt Heterozygote der klassischen Galaktosämie und der Duarte-Variante sind, wie schon berichtet, klinisch gesund und können normal ernährt werden.

Bei den unterschiedlichen Ergebnissen unserer Frequenzanalyse in Franken und Westungarn muß ebenfalls an Konsanguinität gedacht werden. Aus diesem Grunde halten wir eine genetische Beratung vor allem exponierter Eltern für angebracht.

6. Zusammenfassung

Bei insgesamt 1379 Probanden aus Franken und Westungarn wurden Blutuntersuchungen vorgenommen, um mittels Gelelektrophorese durch unterschiedliche Wanderungsgeschwindigkeiten die Heterozygoten- bzw. Genfrequenz für die Duarte-Variante der klassischen Galaktosämie für das jeweilige Gebiet zu berechnen. In Franken fanden wir unter 926 Probanden 115 und in Westungarn unter 453 Probanden 66 mit dem Enzymbandenmuster von Ut 2-1 und einer Transferaseaktivität von 11,4 und 11,7 U/g Hb im Durchschnitt, was einem Heterozygotenstatus für die Duarte-Variante entspricht.

Die Heterozygotenfrequenzen betragen demnach für Franken 1 : 8,05 und für Westungarn 1 : 6,86, also einer Genfrequenz von 0,062 für Franken und von 0,0728 für Westungarn entsprechend.

Im Raum Franken wurde unter 926 Probanden auch 1 Person gefunden mit dem Enzymbandenmuster Ut 2-2 und einer Aktivität der Galaktose-1-PUT von 7,3 U/g Hb. Dies entspricht der Homozygotie für die Duarte-Variante. Die Homozygotenfrequenz betrug demnach für Franken 1 : 926. Die aus der Heterozygotenzahl berechnete Homozygotenfrequenz würde allerdings 1 : 259,35 sein.

Im Vergleich dazu beträgt die Heterozygotenfrequenz für die klassische Galaktosämie im Bereich Franken 1 : 85 (25) und im Bereich Westungarn 1 : 92,5 (43). Die entsprechende Genfrequenz für die klassische Galaktosämie beträgt demnach 0,0059 für Franken und 0,0054 für Westungarn.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. APPLGARTH, D.A.; DONELL, G.N.;
MULLINGER, M.; NG, W.G. and
LOWRY, R.B.:
Study of a family with Los Angeles, Duarte, and Classical Galactosemia Variants of Galactose-1-Phosphate Uridyl Transferase.
Biochemical Medicine 15, 206-211 (1976)

2. BAKER, L.; MELLMAN, W.J.;
TEDESCO, T.A.; SEGAL, S.:
Galactosemia: Symptomatic and asymptomatic homozygotes in one Negro sibship.
J. Pediat. 68 (1966), 551

3. BEUTLER, E.:
Red cell metabolism: A manual of biochemical methods.
New York, Grune & Stratton 1971

4. BEUTLER, E.:
Screening for Galactosemia, Studies of the Gene frequencies for Galactosemia and the Duarte Variante.
Isr. J. Med. Sci. 9 (1973), 1323

5. BEUTLER, E. and BALUDA, M.C.:
A simple screening spottest for Galactosemia.
J. Lab. Clin. Med. 68 (1966), 137

6. BEUTLER, E.; BALUDA, M.C.:
Improved method for measuring galactose-1-phosphate uridyl transferase activity in erythrocytes.
Clin. chim. Acta 13 (1966), 369

7. BEUTLER, E.; BALUDA, M.C.;
STURGEON, P.; DAY, R.W.:
The Duarte Variante of galactose-1-phosphate uridyl transferase: aprevalen allele of gene for galactosemia.
J. clin. Invest. 44 (1965), 1028

8. BEUTLER, E.; BALUDA, M.C.;
STURGEON, P.; DAY, R.W.:
The genetics of galactose-1-phosphate uridyl transferase deficiency.
J. Lab. clin. Med. 68 (1966), 646
9. BEUTLER, E.; IRWIN, H.R.;
BLUMENFELD, C.M.; GOLDENBURG, E.W. and DAY, R.W.:
Field test of galactosemia screening methods in newborn infants.
JAMA 199 (1967), 501
10. BRANDT, N.J.:
Frequency of heterozygotes for the hereditary galactosemia in a normal population.
Acta genet. (Basel) 17 (1967), 289
11. BRETHAUER, R.K.; HANSEN, R.G.; DONELL, G.;
BERGREN, W.R.:
A procedure for detecting carriers of Galactosemia.
Proc. nat. Acad. Sci (Wash.) 345 (1959), 328
12. CHACKO, C.M.; CHRISTIAN, J.C.; NADLER, H.L.:
Unstable galactose-1-phosphate uridyl transferase. A new variant of Galactosemia.
J. Pediat. 78 (1971), 454
13. CHACKO, C.M.; WAPPNER, R.S.;
BRANDT, I.K.; NADLER, H.L.:
The Chicago variant of clinical galactosemia.
Hum. Genet. 37 (3) (1977), 261
14. CHANDRASEKAR, S.; VENKATESAN, K.; RAJAGOPAL, G.;
SUBRAMANIAN, R.; RANGANATHAN, P.; RAJAN, R.;
RAMARKRISHNAN, S.:
Galactosemia - a combination of Classical and Duarte Variant in a family.
J. Assoc. Physicians India 23 (7) (1975), 447

15. DAVID, M.; DORCHE, C.; KISSIN, C.; DESSEMOND, M.; COTTE, J. et JEUNE, M.:
Deux cas de double Hétérozygotisme Duarte Galactosémique Découvert par dépistage systématique.
Pédiatrie-T. XXVI, Nr. 1 (1971) 91
16. GITZELMANN, R.:
Früherfassung von Anomalien im Galaktosestoffwechsel. Methoden und Resultate. Monatsschr. Kinderheilkd. 129 (9) (1976), 654
17. GITZELMANN, R.; POLEY, J.R. and PRADER, A.:
Partial galactose-1-phosphate uridyl transferase deficiency due to a variant enzyme. Helv. Paediatr. Acta 22 (1967), 252
18. GUTHRIE, R.:
Screening for "inborn errors of metabolism" in the newborn infant - a multiple test program. Birth Defects Orig. Art. Ser. 6 (1968), 92
19. GUTHRIE, R. and MURPHEY, W.H.:
Microbiologic screening procedures for detection of inborn errors of metabolism in the newborn infant, in: BICKEL, H.; HUDSON, F.P. and WOOLF, L.I. (Eds), "Phenylketonuria and some other inborn errors of amino acid metabolism". Stuttgart, Georg Thieme Verlag, (1971), 132
20. HAMMERSEN, G.; HOUGHTON, S.; LEVY, H.L.:
Rennes-like variant of Galactosemia: Clinical and biochemical studies. J. Pediat. 87 (1) (1975), 50

21. HANSEN, R.G.; BRETHAUER, R.K.;, MAYER, J.; NOR-DIN, J.H.: Estimation of frequency of occurrence of galactosemia in the population. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 115 (1964), 560
22. HASCHEMIAN, G.; MENNE, F.: Beobachtungen einer Familie mit Galaktosämie und "Duarte-Variante". Humangen. 15 (1972), 223
23. HSIA, D.Y.Y., WALKER, F.A.: Variability in the clinical manifestations of galactosemia. J. Pediat. 59 (1961), 872
24. KALCKAR, H.M.; ANDERSEN, E.P.; ISSELBACHER, K.J.: Galactosemia, a congenital defect in nucleotid transferase. Biochem. Biophys. Acta 20 (1956), 262
25. KALOUD, H.; SITZMANN, F.C.: Genfrequenz der hereditären Galaktosämie unter Berücksichtigung der Duarte Variante. Z. Kinderheilk. 113 (1972), 205
26. KELLY, S.; DESJARDINS, L.; KHERA, S.A.: A Duarte Variant with clinical signs. J. Med. Genet. 9 (1972), 129
27. KELLY, S.; DZIERWA, C.; RASWELL, D.: Another biochemical variant of galactosemia. Exp. molec. Path. 9 (1967), 23
28. KELLY, S.; KATZ, S.; BURNS, J. and BOYLAN, J.: Screening for galactosemia in New York state. Public Health Rep. 85 (1970), 575

29. KOMROWER, G.M.; SCHWARZ, V.;
HOLZEL, A.; GOLBERG, L.:
A clinical and biochemical study of galactosemia. A possible explanation of the nature of the biochemical lesion.
Arch. Dis. Child. 31 (1956), 254
30. LELOIR, L.F.:
The enzymatic transformation of uridine diphosphate glucose into a galactose derivate.
Arch. Biochem. Biophys. 33 (1951), 186
31. LEVY, H.L.; SEPE, St. J.;
WALTON, D.S.; SHIH, V.E.;
HAMMERSEN, G.; HOUGHTON, S.
and BEUTLER, E.:
Galactose-1-phosphate uridyl transferase deficiency due to Duarte / galactosemia combined variation: Clinical and biochemical studies.
J. Pediat. 92 (1978), 390
32. LEVY, H.L.; SHIH, V.E.:
Screening for galactosemia.
N. Engl. J. Med. 287 (1972), 723
33. MATHAI, C.K.; BEUTLER, E.:
Electrophoretic variation of Galactose-1-Phosphate-Uridyl-transferase.
Science 154 (1966), 1179
34. MATZ, D.; ENZENUER, J.;
MENNE, F.:
Über einen Fall von atypischer Galaktosämie.
Humangen. 27 (4) (1975), 309
35. NG, W.G.; BERGREN, W.R.;
DONELL, G.N.:
A new variant for galactose-1-phosphate-uridyl transferase in man: The Los Angeles variant.
Ann. Human. Genet. (London) 37 (1973), 1

36. NG, W.G.; BERGREN, W.R.;
FIELDS, M.; DONELL, G.N.:
An improved electrophoretic
procedure for galactose-1-
phosphate uridyl transferase:
Demonstration of multiple ac-
tivity bands with Duart Vari-
ant.
Biochem. Biophys. Res. Comm.37
(1969), 354
37. PHAM-HUU-TRUNG; GLAESNER, G.;
PINOT, C.; JEROME, H.;
MOZZICONACCI, P.:
Association de Galactosemie
"Classique" et d'une variante
du type "Duarte".
Arch. Franc. Pediatr. 28
(1971), 147
38. SCHAPIRA, F.; KAPLAN, J.Cl.:
Electrophoretic abnormality
of galactose-1-phosphate Uri-
dyl Transferase in Galac-
tosemia.
Biochem. Biophys. Res. Comm.35
(1969), 451
39. SCHAPIRA, F.; GREGORI, C.;
POENARU, L.:
Study of a family with both
galactosemic and Duarte vari-
ants of galactose-1-phosphate
uridyl transferase.
Biochem. Med. 11 (1974), 87
40. SCHEIBENREITER, S.; SCHEI-
BER, V.; KIEFER, A.:
Untersuchung über die Häufig-
keit von Heterozygoten für
Galaktose-1-Phosphat-Uridyl-
Transferase-Mangel (Galak-
tosämie) im Raum Wien. Ver-
gleich mit der durch Neugebore-
nen-Screening gefundenen Homo-
zygoten-Häufigkeit.
Paediatr. Paedol. 11 (1976), 305
41. SEGALL, S.:
The negro variant of congenital
galactosemia. In: Galactosemia
(Hsia, D.Y.Y., Hrsg.)
Springfield, ILL: C. Thomas, 1969

42. SHIH, V.E.; LEVY, H.L.; KAROLKEWICZ, V.; HOUGHTON, S.; EFRON, M.L.; ISSELBACHER, K.J.; BEUTLER, E.; MAC CREADY, R.A.: Galactosemia screening of newborns in Massachussetts. N. Engl. J. Med. 284 (1971), 753
43. SITZMANN, F.C.; KALOUD, H.: Angeborene Störungen des Galaktosestoffwechsels. Med. Klin. 70, 12 (1975), 491
44. SITZMANN, F.C.; KALOUD, H.: Biokinetics of galactose in the homozygotes and heterozygotes of both forms of galactosemia. Clin. Chim. Acta 72 (1976), 343
45. TEDESCO, T.A.: Human Galactose-1-Phosphate Uridyltransferase, Purification, antibody production, and comparison of the Wild Type, Duarte Variant, and galactosemic gene products. J. Biol. Chem. 247 (20) (1972), 6631
46. THOMAKOS, A.; BEUTLER, E.; STAMATOYANNOPOULOS: Variants of galactose-1-phosphate Uridyl Transferase in the Greek Populations. Hum. Genet. 36 (1977), 335
47. WEIDEMANN, G.: Screening-Test zum Nachweis einer Galaktosämie. Z. Klin. Chem. 9 (1971), 527
48. WEITKAMP, L.R.; SCHWARTZ, R.; COX, D.: Possible association between the Duarte gene of galactose-1-phosphate uridyl transferase (Gt) and the ZZ genotype of alpha₁-antitrypsin (Pi) in selected individuals. Am. J. Hum. Genet. 27 (1975), 94A

49. WEITKAMP, L.R.; SAYRE, J.W.;
SCHWARTZ, R.H.; DOHERTY, R.;
KHERA, S.A.:

"Duarte variant with clinical
signs" has alpha₁-antitrypsin
genotype ZZ.

J. Med. Genet. 13 (1976), 46

Ich danke allen, die am Zustandekommen
der vorgelegten Arbeit beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt:

Herrn Prof. Dr. A. Windorfer

Herrn Prof. Dr. F. C. Sitzmann

L e b e n s l a u f

Geburt: 29. Dezember 1949 in Paulushofen
Eltern: Paul Achatz, Erna Achatz geb. Moosburger
Volksschule: Paulushofen 1956-1962
Mittelschule: Mittelschule der Franziskanerinnen
in Ingolstadt 1962-1963
Gymnasium: Musisches Gymnasium der Franziskanerinnen
in Ingolstadt 1963-1969
Reifeprüfung: 1969
Pharmazeutisches
Praktikum: 1969-1971
Pharmazeutisches
Vorexamen: 1971
Hochschule: Universität Erlangen - Nürnberg
Studium der Medizin 1971-1978
Staatsexamen: November 1978
Berufstätigkeit: Assistenzärztin an der chirurgischen
Abteilung des Kreiskrankenhauses Kösching
vom März 1980 bis Oktober 1980.
Assistenzärztin an der internen Abteilung
des Kreiskrankenhauses Kösching ab
Oktober 1980.
Familienstand: Ledig.

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hög, 8520 Erlangen, Hauptstr. 109 (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990